

UNIVERSIDAD DE CUENCA

CARRERA MEDICINA VETERINARIA



Título:

Drogas obtenidas por ingeniería genética

Asignatura:

Farmacología I

Ciclo:

Quinto G. 2

Autores:

Germán Huiracocha

Jenniffer Suqui

Cuenca, 03 de Abril de 2024

INDICE

1 INTRODUCCIÓN

La ingeniería genética ha permitido el desarrollo de varias investigaciones científicas, en medicina, producción de alimentos y agricultura, obteniendo un impacto positivo en la sociedad.

En la actualidad dentro del campo farmacéutico, la ingeniería genética posibilita la identificación, aislamiento y amplificación de fragmentos de ADN que luego de su manipulación y alteración, pueden ser implantados nuevamente en diferentes organismos, generando así diversas drogas como antibióticos, vacunas, hormonas o aminoácidos.

Esto ha causado grandes beneficios tanto para la medicina humana como veterinaria debido a que se pueden prevenir y tratar enfermedades, mejorando la salud y calidad de vida (Sumario & Ocampo, 2006)

2 ¿COMO SE LOS OBTIENE?

La obtención de los fármacos mediante ingeniería genética se basa en la técnica de recombinación de ADN, este método constituye la reestructuración y modificación de información genética y la formación de microorganismos con nueva información, permitiendo el aislamiento de genes de distintos orígenes ya sea virus, hongos, bacterias, plantas o animales. Esta técnica incluye la unión de la secuencia de ADN de las distintas fuentes, por lo general de dos organismos distintos que sus características genéticas sean de interés y puedan ser transferidas a un organismo hospedador, creando así nuevos compuestos con cualidades deseables. También permite obtener grandes cantidades de esta información modificada (Stryjewska et al., 2013).

- **Técnicas de recombinación:** Reestructura y edita la información genética de microorganismos de cualquier fuente y multiplicándose ilimitadamente (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006).
- **Aislamiento del ADN:** El más usado es bacterias, el plásmido, actualmente es sencillo aislar plásmidos y manipularlos. (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)
- **Aislamiento Genético:** Mediante enzimas restrictivas llamadas "Tijeras biológicas". (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)
- **Incorporación de Genes:** Más utilizados, los plásmidos como vector para la transferencia un gen al huésped mediante una solución con Ca libre, haciendo permeable a la membrana bacteriana entrando el plásmido a la célula. (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

3 SOMATOTROPINA BOVINA

En 1955, Bromb y Hand a través de la administración de somatotropina bovina por 12 semanas aumentaron la producción lechera en bovinos, pero hasta 1981 gracias a ingeniería genética su producción fue viable. (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

Somatotropina es una hormona polipeptídica (mensajero químico producido en el sistema endocrino) formada por 191 aminoácidos. Consiste en un promotor de crecimiento y Galactopoyético. Posee efectos anabolizantes:

- Fija N y aumenta la repartición de nutrientes para crecimiento y la producción láctea.
- Incrementa oxidación de Ácidos Grasos.
- Preserva la proteína corporal.

Con el uso adecuado en bovinos, se logra incrementar la producción láctea del 6-25% (En vacas con gran potencial genético; ganado Jersey más sensible al estrés calórico cuando se le inyecta somatotropina bovina). (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

- ***Se reduce el hematocrito, pero sin anemia aparente, debido al aumento del plasma sanguíneo.***

3.1 Farmacodinámica

Induce la síntesis de factores de crecimiento insulínicos (IGF-1, IGF-2) en hígado, existen receptores específicos en glándula mamaria para estos factores induciendo lactogénesis dirigiendo aquí los nutrimentos **MÁS NO PARA LA ENGORDA.** (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

3.2 Dosis/Indicaciones

Bovinos:

- ***Posparto:*** 5mg/día/30 días a 40 días posparto
- ***Lactancia:*** 50mg/día/Lactación-Secado

  A partir del día 30 de lactación, 20-25 mg/día hasta el sexto mes

3.3 Proceso de la Somatotropina Bovina

a. Mediante la recombinación de genes de la hormona de crecimiento bovina recombinante (STBr) en la Hipófisis se una a la información genética de una bacteria *Escherichia Coli* K-12 (Cepa de laboratorio modificada, no puede sobrevivir fuera de un microambiente controlado).

b. *E. Coli* K.12 posee un plásmido que cortado con enzimas de restricción se inserta en el ADN bovino donde se produce la proteína codificada por el gen de la STBr.
c. El plásmido se reintroduce a la bacteria *E. Coli* K-12 donde en un microambiente se fermenta produciendo Somatotropina Bovina.
d. Finalmente, se fracciona el microorganismo de la hormona por ultra centrifugación diferencial.

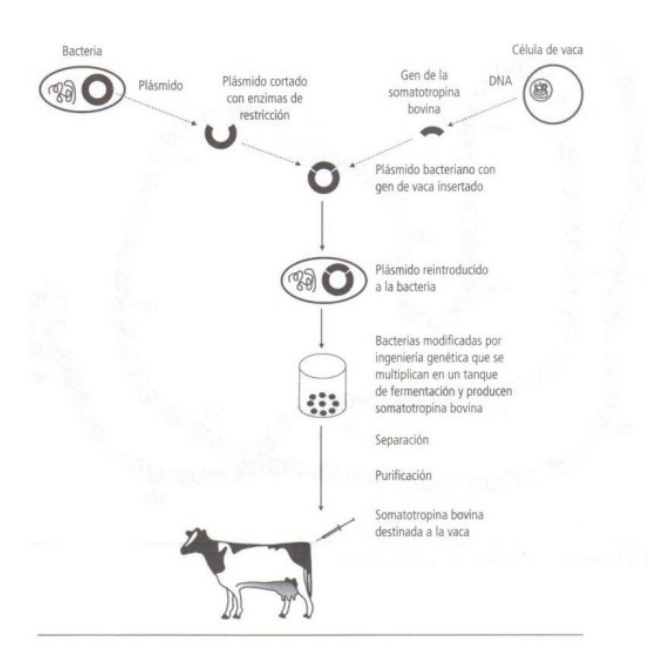


Figura 1: Producción de Somatotropina Bovina

Fuente: (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

4 AVOPARCINA

Perteneciente a la familia de la vancomicina (Glicoproteína). Usado como:

- **Promotor de crecimiento:** Administrado en dosis muy bajas produce residuos tisulares muy bajos casi imposibles de detectarlos.

- **Antibiótico:** Actúa principalmente contra bacteria gram positivas, de espectro reducido. (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

4.1 Farmacodinámica

Modifica la población bacteriana selectivamente mejora la eficacia de producción y mantiene saludable a animales actuando como un **profiláctico** (Previene/protege); inhibe bacterias grampositivas alterando la síntesis de la pared bacteriana

4.2 Dosis

- ***Aves:*** 100-200g/ton
- ***Bovinos de carne:*** 66 g/ton
- ***Cerdos***
  - 4 meses: 10-40 g/ton
  - 6 meses: 5-20 g/ton

4.3 Proceso de la Avoparcina

1. Es elaborado a partir de la cepa de una Bacteria llamada *Streptomyces candidus* (NRRL 338)
2. Se cultiva la bacteria en un biorreactor a gran escala controlando las condiciones de cultivo (temperatura, pH, oxígeno, etc.)
3. La bacteria *Streptomyces candidus* (NRRL 338) se fermenta mediante adición de nutrientes específicos.
4. La bacteria *Streptomyces candidus* (NRRL 338) se rompe ya sea por métodos físicos (trituración, sonicación) o químicos (Detergente, enzimas de restricción)
5. Se separan los fragmentos celulares del caldo de cultivo y se elimina la turbidez por centrifugación.

6. Se precipitan compuestos de interés.

5 VIRGINIAMICINA

Se obtiene mediante la fermentación de *Streptomyces virginiae*, medicamento exclusivo de uso veterinario. (Sumano López & Ocampo Camberos, 2006)

Consiste en un polvo amorfo color rojo-amarillento soluble en cloroformo, metanol y estable con un pH 7. Actúa principalmente contra bacterias grampositivas (cepas de *Mycoplasma* sensibles) y las negativas son resistentes.

5.1 Farmacodinámica

Interfiere con la síntesis de proteínas al nivel ribosómico. **Administrado por Vía oral no se logra absorber.**

5.2 Farmacocinética

Se usa como Promotor de crecimiento en animales **no rumiantes**

5.3 Dosis:

- ***Aves:*** 5g/ton
- ***Cerdos:***
  - Lechones: 5-20g/ton

5.4 Proceso de la Virginiamicina

1. La bacteria *Streptomyces virginiae* se cultiva en un biorreactor a gran escala.
2. Se fermenta mediante la adición de nutrientes específicos.
3. Se separa la Virginiamicina del cultivo mediante centrifugación.

4. Se purifica la Virginiamicina mediante técnicas cromatográficas.

6 ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

La eritropoyetina es una hormona glucoproteína implicada en la maduración de células progenitoras eritroides en eritrocitos, es fundamental en la regulación de los niveles de células rojas sanguíneas que están en circulación e inhibe la apoptosis. Está hormona es producida a partir de células de ovario de hámster chino (Peña et al., 2019).

6.1 Farmacodinámica

La Eritropoyetina después de unirse a su receptor en la superficie celular, activa las vías de transducción de señales que afectan la apoptosis y estimula la proliferación de células eritroides (Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel,” 2020).

6.2 Farmacocinética

Al administrarse vía intravenosa, tiene una vida media entre 4-13 horas (Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel,” 2020)

6.3 Dosis

Caninos y felinos

- 100 UI/ kilo cada 48 horas por 12 semanas

6.4 Proceso de la Eritropoyetina

1. Se selecciona un vector de expresión, como un plásmido o virus.

2. Se seleccionan las células huésped, como células de mamífero o de levadura, luego se integran con el vector de expresión.
3. Se induce la expresión del gen de la EPO humana en las células huésped
4. La EPO recombinante se secreta a un medio de cultivo y posteriormente se purifica mediante técnicas cromatográficas. (Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel,” 2020)

7 INTERFERON OMEGA DE ORIGEN FELINO

Es un inmunomodulador, se usa en el manejo del virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), virus de la leucemia felina y tratar la parvovirosis canina (Gil et al., 2014)

7.1 Farmacodinámica

Provoca una mejora en defesas frente a parvovirosis canina y a la retrovirosis felina, ejerce su efecto por inhibición de los mecanismos de síntesis interna de las células afectadas. (Li et al., 2017)

7.2 Farmacocinética

En perros debe ser inyectado vía intravenosa y en gatos vía subcutánea. (Li et al., 2017)

7.3 Dosis

Caninos: 2,5 MU/kg de peso vivo

Felinos: 1 MU/kg de peso vivo

7.4 Proceso del Interferón Omega Felino

1. Se extrae ARNm de células felinas que producen el interferón omega, como los leucocitos
2. El ARNm se convierte en c ADN, que se amplifica por medio de PCR y se secuencia para constatar que está presente el gen del interferón omega felino.
3. Este gen se introduce en las células hospedadoras (E. coli), lo que produce la proteína terapéutica. (Gil et al., 2014)

8 INSULINA

La insulina recombinante es una proteína bicatenaria análoga, que su efecto es la reducción de concentraciones de glucosa en la sangre circulante y el almacenamiento de grasa, es decir que causa la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos (Behrend et al., 2018)

8.1 Farmacodinámica

Activa receptores de insulina que provocan una cascada de señalización celular genera una mayor absorción de glucosa en las células (Behrend et al., 2018).

8.2 Farmacocinética

Luego de la unión de la insulina con sus receptores que se encuentran por lo general en hígado, músculo y tejido adiposo, libera nuevamente insulina al entorno extracelular. Puede degradarse al pasar por el hígado o el riñón (Behrend et al., 2018).

8.3 Dosis

- **Felinos:** 0,2-0,4 UI/ kg de peso vivo
- **Caninos:** 0,5-1,0 UI/kg de peso vivo

8.4 Proceso de la Insulina

1. Se fabrica un ADN que codifica para la cadena A de la insulina humana y se inserta en un plásmido bacteriano
2. Se fabrica ADN que codifica para la cadena B y se inserta en un plásmido similar al anterior
3. El gen para la cadena de insulina se encuentra al lado del gen bacteriano para la b-galactosidasa
4. Los plásmidos se introducen por separado en las células de Echerichia coli
5. Producido por la técnica de ADN recombinante en Echerichia coli, dando lugar a una proteína de fusión que contiene la cadena de b-galactosidasa unida a la cadena de insulina (A o B) mediante residuos de metionina
6. Estás proteínas de fusión se extraen y se purifican por separado BrCN (bromuro de cianógeno) que se encarga de destruir la metionina, dejando libres a las cadenas de insulina
7. Las cadenas A y B se unen por medio de un proceso de oxidación estableciendo entre ellas puentes disulfuro, originando se así la insulina (Behrend et al., 2018).

9 RESUMEN

Tabla 1. Resumen de los fármacos obtenidos mediante ingeniería genética

PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO FARMACÉUTICO AL QUE PERTENECE	ESPECIALIDAD FARMACOLÓGICA	REGÍMENES TERAPÉUTICOS	USOS CLÍNICOS
Eritropoyetina	Hormona glucoproteíca	Antianémico	Caninos y felinos	Tratamiento para

	/Agentes estimulantes de la eritropoyesis		100 UI/ kilo cada 48 horas por 12 semanas	anemia no regenerativa presente en insuficiencia renal crónica (Peña et al., 2019)
Hormona de crecimiento (Somatotropina)	Hormona Polipeptídica	Promotor de crecimiento Trastornos de crecimiento	BOVINOS Posparto: 5mg/día/30 días a 40 días posparto Lactancia: 50mg/día/Lactación-Secado A partir del día 30 de lactación, 20-25mg/día hasta el sexto mes	Galactopoyético Caquexia (Perdida involuntaria de peso) Osteoporosis
Avoparcina	Glucoproteína	Promotor de crecimiento	Aves: 100-200gr/ton Bovinos de	Promotor de crecimient

			carne: 66g/ton Cerdos - 4 meses: 10-40g/ton - 6 meses: 5-20g/ton	o Antibiótico selectivo Profiláctico
Virginiamicina	Polipéptido	Promotor de crecimiento	Aves: 5g/ton Cerdos: - Lechones: 5-20g/ton	Promotor de crecimiento
Interferón omega felino	Inmunomodulador	Antiviral	CANINOS: 2,5 MU/kg de peso vivo FELINOS: 1 MU/kg de peso vivo -	Tratamiento del parvovirus canino Tratamiento para gatos coinfectados por el FeLV y FIV (Li et al., 2017)
Insulina recombinante	Hormona estimuladora de la	Antidiabéticos	Felinos - 0,2-0,4	Tratamiento para diabetes

	glucogénesis /Análogos de acción rápida		UI/ kg de peso vivo Caninos - 0,5-1,0 UI/kg de peso vivo	mellitus, hipergluce mia, insuficienc ia pancreátic a exocrina, trastornos hormonale s (hipotiroid ismo) (Behrend et al., 2018)

10 BIBLIOGRAFÍA

Instituito Nacional de Higiene “Rafael Rangel.” (2020). FICHA TECNICA, ERITROPOYETINA. In *nstituito Nacional de Higiene “Rafael Rangel”* (Vol. 7, Issue 2).

Ministerio de Sanidad. (2016). FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO APRAMICINA. In *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA)*.

Peña, M., Pulido, M., & Cruz, S. (2019). USO VETERINARIO DE LA ERITROPOYETINA: ENTRE LA TERAPIA Y EL DOPING. *FAGROPEC*, *11*(1), 43–53.

Stryjewska, A., Kiepura, K., Librowski, T., & Lochyňski, S. (2013). Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part I. DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacological Reports*, *65*(5), 1075–1085. https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71466-X

Sumano López, H., & Ocampo Camberos, Luis. (2006). *Farmacología veterinaria*. https://www.casadellibro.com/libro-farmacologia-veterinaria-3-ed/9789701056967/1088975

Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *54*(1), 1–21. https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822

Gil, S., Leal, R. O., McGahie, D., Sepúlveda, N., Duarte, A., Niza, M. M. R. E., & Tavares, L. (2014). Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation q. *Res Vet Sci*, *96*(1), 79–85. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.11.007

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel.” (2020). FICHA TECNICA, ERITROPOYETINA. In *nstituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”* (Vol. 7, Issue 2).

Li, S. fang, Zhao, F. rong, Shao, J. jun, Xie, Y. li, Chang, H. yun, & Zhang, Y. guang. (2017). Interferon-omega: Current status in clinical applications. *International Immunopharmacology*, *52*, 253–260. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.08.028